



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Numéro de publication:

0 099 815
A1

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: 83401427.6

(51) Int. Cl.³: C 07 D 401/04
A 61 K 31/44

(22) Date de dépôt: 11.07.83

(30) Priorité: 12.07.82 FR 8212176

(71) Demandeur: ETABLISSEMENTS NATIVELLE S.A.
27, rue de la Procession
F-75015 Paris(FR)

(43) Date de publication de la demande:
01.02.84 Bulletin 84/5

(72) Inventeur: Jarreau, François-Xavier
5, rue Louis Hervé
F-78000 Versailles(FR)

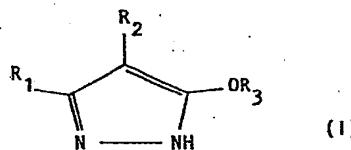
(84) Etats contractants désignés:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(72) Inventeur: Koenig, Jean-Jacques
31, rue du Panorama
F-77672 Vernou la Celle s/Seine(FR)

(74) Mandataire: L'Helgoualch, Jean et al,
OFFICE PICARD 134 Boulevard de Clichy
F-75018 Paris(FR)

(54) Dérivés du pyridyl-3 alcoxy-5 pyrazole, procédé de préparation et application en thérapeutique.

(57) L'invention concerne de nouveaux dérivés du pyridyl-3 alcoxy-5 pyrazole de formule



dans laquelle R₁ représente un groupe pyridyl-4, pyridyl-3 ou pyridyl-2 non substitué, ou substitué par un ou deux groupes alkyles inférieurs; R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, et R₃ représente un groupe alkyle inférieur, un groupe phényle ou un groupe aralkyle, ainsi que leurs sels d'addition d'acides. Ces dérivés peuvent être préparés par alkylation d'une pyridyl-3 pyrazolone-5.

Application en thérapeutique, notamment pour le traitement de l'insuffisance cardiaque.

EP 0 099 815 A1

- 1 -

Dérivés du pyridyl-3 alcoxy-5 pyrazole,
procédé de préparation et application en thérapeutique

La présente invention, réalisée dans les laboratoires du CERES - Centre Européen de Recherche Scientifique - concerne de nouveaux dérivés du pyrazole, et plus particulièrement de nouveaux dérivés du pyridyl-3 alcoxy-5 pyrazole, un procédé pour leur préparation, ainsi que leur application en thérapeutique.

Dans le domaine des composés utilisables en thérapeutique, on connaît divers dérivés de pyridinone ou de pyridazinone substitués par un groupe pyridyle, et par exemple, des pyridyl-5 pyridinones-2 comme aux brevets français 2.327.779, 2.470.124 et 2.477.148, ou des (pyridyl-4')-6 (2H)-pyridazinones-3 comme dans la demande de brevet français 2.481.284. Ces composés ont la propriété d'augmenter la contractilité cardiaque et peuvent être utilisés comme médicaments cardiotoniques. Par contre, on ne connaît pas de dérivés comparables du pyrazole présentant de telles propriétés.

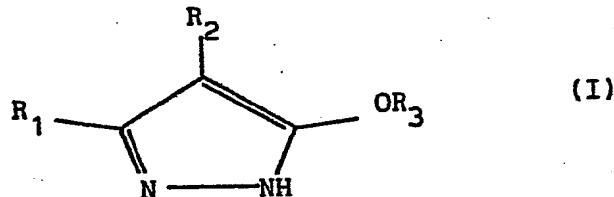
15 Par ailleurs, le brevet français 2.167.997 décrit des dérivés de l'amino-1 pyrazolone-5 et de l'amino-1 méthoxy-5 pyrazole possèdant une activité dépressive sur le système nerveux central.

Les travaux réalisés par la demanderesse ont permis de montrer que certains dérivés de l'alcoxy-5 pyrazole, substitués en position 3 par un 20 groupe pyridyle, possédaient d'intéressantes propriétés inotropes permettant leur application en thérapeutique comme médicaments cardiotoniques.

La présente invention a pour objet les produits nouveaux constitués par les dérivés du type pyridyl-3 alcoxy-5 pyrazole, ainsi qu'un procédé pour 25 la préparation de ces composés.

L'invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant comme principes actifs des dérivés du type pyridyl-3 alcoxy-5 pyrazole utiles notamment comme agents cardiotoniques.

Les nouveaux dérivés du type pyridyl-3 alcoxy-5 pyrazole conformes à la 5 présente invention peuvent être représentés par la formule générale (I) ci-dessous:



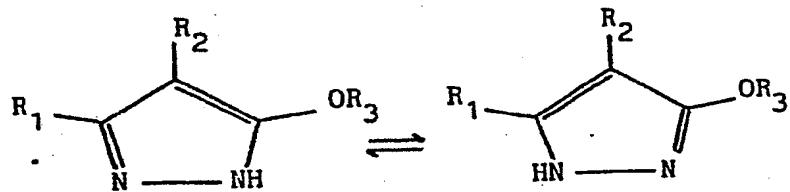
dans laquelle R_1 représente un groupe pyridyl-4, pyridyl-3 ou pyridyl-2 non substitué, ou substitué par un ou deux groupes alkyles inférieurs; R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, et R_3 10 représente un groupe alkyle inférieur, un groupe phényle ou un groupe aralkyle.

L'expression "groupe alkyle inférieur" désigne un groupe alkyle linéaire ou ramifié, comportant 1 à 4 atomes de carbone, tel qu'un groupe méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, etc.

15 Lorsqu'il est substitué par un groupe alkyle inférieur, le groupe pyridyle peut être par exemple un groupe méthyl-2 pyridyl-4, méthyl-4 pyridyl-2, diméthyl-2,6 pyridyl-4, éthyl-2 pyridyl-4, isopropyl-2 pyridyl-4, diméthyl-2,6 pyridyl-3, etc.

L'invention concerne de préférence les pyridyl-3 alcoxy-5 pyrazoles de 20 formule générale (I) ci-dessus dans laquelle R_1 est un groupe pyridyl-4, pyridyl-3 ou pyridyl-2, R_2 est un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, et R_3 est un groupe méthyle, éthyle, isopropyle, phényle ou benzyle.

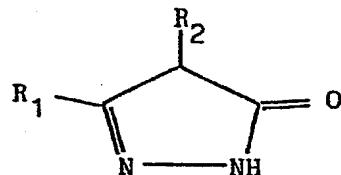
Les composés de formule générale (I) peuvent exister sous plusieurs formes d'équilibre représentées ci-après :



Bien entendu, l'invention concerne les diverses formes d'équilibre de ces composés.

L'invention s'étend également aux sels des pyridyl-3 alcoxy-5 pyrazole de formule générale (I), et notamment les sels pharmaceutiquement acceptables, obtenus par action d'un acide minéral ou organique, suivant les méthodes usuelles de la technique. L'acide utilisé peut être choisi parmi l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide oxalique, l'acide tartrique, l'acide fumrique, l'acide lactique, l'acide citrique, l'acide phosphorique, l'acide p-tolène sulfonique, l'acide formique, l'acide bromhydrique, l'acide maléique, l'acide sulfamique, etc.

Les pyridyl-3 alcoxy-5 pyrazoles de formule générale (I) peuvent être préparés conformément à l'invention par réaction des pyridyl-3 pyrazolones-5 de formule générale (II):



dans laquelle R_1 et R_2 ont la même signification que dans la formule (I),
15 avec un agent d'alkylation dans un solvant organique approprié.

L'alkylation s'effectue au moyen d'un agent de O-alkylation, par exemple le diazométhane en solution, à température ambiante.

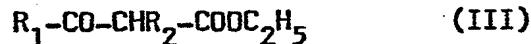
Le solvant peut être par exemple le benzène, le toluène, un alcool tel que le méthanol, l'éthanol ou l'isopropanol, un éther tel que l'éther diméthylique, l'éther diéthylique, le dioxane, le tétrahydrofurane, etc., isolément ou en mélange.

Il peut être avantageux d'effectuer la réaction d'alkylation de la pyridyl-3 pyrazolone-5 de formule (II), suivant l'invention, par un alcool activé au moyen de triphénylphosphine et d'azodicarboxylate d'éthyle, en

milieu neutre, par application de la méthode de O.Mitsunobu. Cette réaction d'alkylation s'effectue en ajoutant la triphénylphosphine à un mélange de pyridyl-3 pyrazolone-5 de formule (II), d'alcool et d'azodicarboxylate d'éthyle dans un solvant aprotique tel que le tétrahydrofurane, 5 le diméthylformamide ou un hydrocarbure aromatique, à une température comprise entre 0 et 20°C. Inversement, on peut procéder en ajoutant l'azodicarboxylate d'éthyle à un mélange de pyridyl-3 pyrazolone-5, d'alcool et de triphénylphosphine. Suivant une variante, on peut ajouter la pyridyl-3 pyrazolone-5 et l'alcool à un mélange de triphénylphosphine et d'azodicarboxylate d'éthyle préalablement refroidi à une température comprise entre 10 -20° et -10°C.

L'alcool utilisé pour cette réaction est choisi en fonction du substituant que l'on veut greffer sur l'atome d'oxygène du noyau pyrazolone, et peut être représenté par la formule $R_3\text{-OH}$ où R_3 est défini comme ci-dessus. On 15 peut par exemple utiliser le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, etc.

Certaines pyridyl-3 pyrazolones-5 de formule générale (II) sont des produits connus, et par exemple la (pyridyl-4)-3 pyrazolone-5 est décrite par H.L. Yale et al. JACS 75, p.1933 (1953) qui l'ont préparée par réaction de l'hydrate d'hydrazine sur l'isonicotinyl-acétate d'éthyle dans le n-propanol. Les composés de formule (II) peuvent être préparés par la même méthode, en changeant le produit de départ, par analogie, c'est-à-dire que l'on fait réagir un cétoester de formule (III)



sur l'hydrate d'hydrazine pour obtenir les dérivés de formule (II) où R_1 et R_2 ont les définitions indiquées ci-dessus, par réaction de 25 cyclisation, en milieu acide.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans en limiter la portée. Les structures des dérivés ont été confirmées par l'analyse et les spectres IR et de RMN.

EXEMPLE 1

(pyridyl-4)-3 méthoxy-5 pyrazole

Dans un ballon de 1 litre contenant 16,1g de (pyridyl-4)-3 pyrazolone-5 dans 150ml de méthanol, à froid et sous agitation, on verse progressivement 300ml d'une solution environ 0,5N de diazométhane dans l'éther diéthylique, préparée sur place.

On laisse la réaction s'effectuer pendant 24 heures à température ambiante, puis on élimine le solvant par évaporation à sec. Le résidu est dilué dans 50ml de chloroforme puis filtré pour éliminer la quantité restante de pyrazolone de départ qui n'a pas réagi, et on effectue une extraction de la phase chloroformique par de la soude diluée. On ajoute de l'acide chlorhydrique dilué pour ramener le pH à 4, et on extrait par le chloroforme, puis on fait cristalliser dans l'éther diisopropyle.

On obtient ainsi 9,1g (rendement 52%) de (pyridyl-4)-3 méthoxy-5 pyrazole.
La pyrazolone de départ, récupérée par filtration de la solution chloroformique, peut être recyclée pour améliorer le rendement.

Point de fusion F = 140°C
 Spectre IR (Nujol) ν = 3500 à 2200, 1610, 1575,
 $1550, 1520, 1400, 1040 \text{ cm}^{-1}$
 Spectre de RMN δ = 3,9 (s, 3H) 6,4 (s, 1H).
 $7,7$ (2H) 8,6 (2H) 12,7 (1H mobile) ppm (DMSO d_6)

Chlorhydrate:

A une solution de 50ml d'isopropanol contenant 5g de (pyridyl-4)-3 méthoxy-5 pyrazole, on ajoute lentement de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à ce que le pH soit d'environ 2 à 3. Les cristaux de chlorhydrate précipitent et sont recueillis par filtration (rendement 95%)

Point de fusion F = 205°C

EXEMPLE 2

(pyridyl-4)-3 méthyl-4 méthoxy-5 pyrazole

On place 1,5g de (pyridyl-4)-3 méthyl-4 pyrazolone-5, 2,3g de triphényl-phosphine et 0,27g de méthanol dans 30ml de tétrahydrofurane. On refroidit à 2°C sur bain de glace et on ajoute goutte à goutte 1,6g d'azodicarboxylate d'éthyle dissous dans 9ml de tétrahydrofurane.

Après l'addition, on laisse le milieu réactionnel revenir à température ambiante, puis, après 4 heures on filtre l'insoluble. On ajoute de l'acide chlorhydrique concentré sous agitation et on filtre le chlorhydrate de (pyridyl-4)-3 méthyl-4 méthoxy-5 pyrazole que l'on purifie par cristallisation dans le méthanol.

Point de fusion F = 263°C

La base est extraite et obtenue avec un rendement de 40% (0,65g)

Point de fusion F = 140°C

Spectre IR (Nujol) ν = 3500 à 2500 (max. à 3300 et 3150), 1615, 1590, 1550, 1515, 1410, 1170, 935, 830, 715 cm^{-1}

EXEMPLE 3

(pyridyl-3)-3 méthyl-4 méthoxy-5 pyrazole

On procède comme dans l'exemple 1 à partir de la (pyridyl-3)-3 méthyl-4 pyrazolone-5 pour obtenir le produit recherché avec un rendement de 45%.

Point de fusion F = 134°C

Spectre IR (Nujol) ν = 3175, 1510, 1415, 1170, 1020 cm^{-1}

Chlorhydrate :

Point de fusion F = 212-214°C.

EXEMPLE 4

(pyridyl-2)-3 méthyl-4 méthoxy-5 pyrazole

On procède comme dans l'exemple 1 à partir de la (pyridyl-2)-3 méthyl-4 pyrazole-5 pour obtenir le produit recherché avec un rendement de 40%.

5 Chlorhydrate :

Point de fusion F = 156-158°C

EXEMPLE 5

(pyridyl-4)-3 benzyl-4 méthoxy-5 pyrazole

On fait agir 0,8g de diazométhane sur 3,6g de (pyridyl-4)-3 benzyl-4 pyrazole suivant la technique décrite dans l'exemple 1, dans un mélange de tétrahydrofurane et de méthanol, pendant 24 heures.

Après évaporation du solvant, extraction par le chlorure de méthylène, lavage et trituration dans l'éther diisopropylique, on obtient 2,2g (rendement 60%) de cristaux de (pyridyl-4)-3 benzyl-4 méthoxy-5 pyrazole purifiés par précipitation du chlorhydrate dans l'isopropanol.

Spectre IR (Nujol) ν = 3380, 3160, 1635, 1605, 1580, 1505, 1490 cm^{-1} .

Chlorhydrate :

Point de fusion F = 186°C (dec.)

EXEMPLE 6

20

(pyridyl-4)-3 méthyl-4 éthoxy-5 pyrazole

On place, sous agitation, 5,3g de pyridyl-3 méthyl-4 pyrazolone-5 dans 120ml de tétrahydrofurane, 8,6g de triphénylphosphine et 1,8ml d'éthanol. On refroidit sur bain de glace à 2°C et on ajoute goutte à goutte 5,2ml

d'azodicarboxylate d'éthyle en solution dans 20 ml de tétrahydrofurane. On laisse réagir 4 heures à température ambiante.

Le précipité de pyrazolone qui n'a pas réagi est filtré. Le tétrahydrofurane est évaporé à sec, et on reprend le résidu avec une solution 5 d'acide chlorhydrique. Après lavage au chlorure de méthylène, le chlorhydrate de (pyridyl-4)-3 méthyl-4 éthoxy-5 pyrazole obtenu est recristallisé dans le méthanol, puis transformé en base correspondante. On obtient ainsi 3,4g de produit (rendement 55%).

Point de fusion F = 154-156°C

10 Spectre IR (NUJOL) ν = 3000 à 3400, 1615, 1590, 1550, 1510, 1355, 1170, 1040, 820, 715, 710 cm^{-1} .

Les expérimentations réalisées sur les dérivés du type pyridyl-3 alcoxy-5 pyrazole conformes à l'invention ont fait apparaître d'intéressantes propriétés pharmacologiques, en particulier une activité inotrope, 15 permettant d'envisager leur application en thérapeutique humaine et vétérinaire comme médicaments cardiotoniques.

La toxicité cardiaque des dérivés de formule générale (I) est faible, et on constate par exemple que dans le test sur l'oreillette isolée du cobaye, pour une dose de produit de 3×10^{-4} g/ml, aucun trouble de la contraction 20 cardiaque n'est observé.

L'activité inotrope a été mise en évidence sur l'oreillette isolée de cobaye dans les conditions expérimentales suivantes : le liquide de survie est constitué par une solution de tyrode carbogénée (95% O_2 + 5% CO_2) thermostaté à 30°C, la tension initiale imposée aux oreillettes est de 25 0,5g, le volume de substance à tester additionnée au bain est de 0,5 ml, et le volume du bain à organe de 40ml; le temps de stabilisation de l'organe est de 1 heure. La force et la fréquence de contraction sont enregistrées en continu.

A titre d'exemple le (pyridyl-4)-3 méthyl-4 méthoxy-5 pyrazole décrit dans 30 l'exemple 2 procure une augmentation de 120% de la force de contraction

maximale dans les conditions exposées ci-dessus. Ce maximum est atteint en 3 minutes et une augmentation de 25% de la force de contraction subsiste encore après 60 minutes.

Ces résultats montrent que les dérivés suivant l'invention, de formule générale (I) peuvent-être utilisés en thérapeutique, plus particulièrement pour le traitement de l'insuffisance cardiaque.

Les dérivés de formule générale (I) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être administrés sous les formes usuelles, le principe actif étant dilué dans un support pharmaceutiquement acceptable convenablement choisi, par exemple sous forme de comprimé, gélule, dragée, suppositoire, soluté injectable ou sirop.

A titre d'exemple, les comprimés peuvent être préparés en mélangeant le dérivé de formule générale (I) ou un de ses sels, avec un ou plusieurs diluants solides tels que le lactose, le mannitol, l'amidon, la polyvinylpyrrolidone, le stéarate de magnésium, le talc, etc. Le cas échéant, les comprimés peuvent comporter plusieurs couches superposées autour d'un noyau, suivant les techniques usuelles, pour assurer une libération progressive ou un effet retardé du principe actif. L'enrobage peut par exemple être constitué d'une ou plusieurs couches d'acétate de polyvinyle, de carboxyméthylcellulose ou d'acétophtalate de cellulose.

On peut également administrer le dérivé suivant l'invention sous forme d'un sirop ou d'un soluté buvable obtenu en dissolvant le dérivé de formule (I) ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, dans de l'eau ou du glycérol, par exemple, et en ajoutant le cas échéant un additif usuel tel qu'un édulcorant et un antioxydant.

Des solutions injectables peuvent être préparées suivant les techniques bien connues et sont constituées par exemple par un soluté contenant un dérivé de formule (I) ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, dissous dans de l'eau bidistillée, une solution hydroalcoolique, du propyléneglycol, etc., ou un mélange de ces solvants. Le cas échéant, un additif approprié tel qu'un conservateur peut être ajouté.

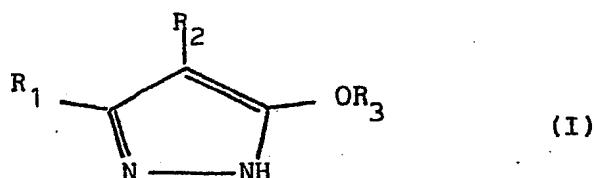
0099815

10

Les doses administrées sont déterminées par le médecin en fonction du mode d'administration choisi, le niveau de l'affection traitée, la durée du traitement, etc.

REVENDEICATIONS

1. Dérivés du pyridyl-3 alcoxy-5 pyrazole représentés par la formule générale (I).



5 dans laquelle R_1 représente un groupe pyridyl-4, pyridyl-3 ou pyridyl-2 non substitué, ou substitué par un ou deux groupes alkyles inférieurs; R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, et R_3 représente un groupe alkyle inférieur, un groupe phényle ou un groupe aralkyle, ainsi que leurs sels d'addition d'acides.

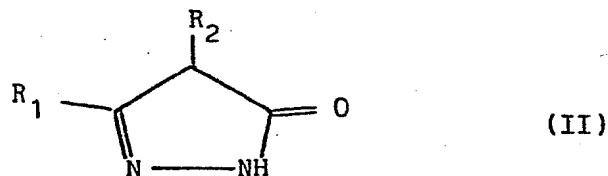
10 2. Dérivés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R_1 est un groupe pyridyl-4, pyridyl-3 ou pyridyl-2.

3. Dérivés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R_2 est un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle.

15 4. Dérivés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R_3 est un groupe méthyle, un groupe éthyle, un groupe isopropyle, un groupe phényle ou un groupe benzyle.

5. Dérivé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par le (pyridyl-4)-3 méthyl-4 méthoxy-5 pyrazole ou un de ses sels d'acides.

20 6. Procédé de préparation de dérivés selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir une pyridyl-3 pyrazolone-5 de formule (II).



avec un agent d'alkylation dans un solvant approprié.

7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'agent d'alkylation est le diazométhane.

5 8. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'alkylation s'effectue par un alcool activé au moyen de triphénylphosphine et d'azodicarboxylate d'éthyle en milieu neutre.

9. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un dérivé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, comme principe actif, associé le cas 10 échéant à un ou plusieurs excipients.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

0099815

Numéro de la demande

EP 83 40 1427

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl. ²)										
D,A	FR-A-2 167 997 (NATIVEILLE) -----	1,9	C 07 D 401/04 A 61 K 31/44										
DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl. ³)													
C 07 D 401/00													
Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications													
Lieu de la recherche LA HAYE	Date d'achèvement de la recherche 30-09-1983	Examinateur CREMERS K.											
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES <table> <tr> <td>X : particulièrement pertinent à lui seul</td> <td>T : théorie ou principe à la base de l'invention</td> </tr> <tr> <td>Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie</td> <td>E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date</td> </tr> <tr> <td>A : arrrière-plan technologique</td> <td>D : cité dans la demande</td> </tr> <tr> <td>O : divulgation non-écrite</td> <td>L : cité pour d'autres raisons</td> </tr> <tr> <td>P : document intercalaire</td> <td>& : membre de la même famille, document correspondant</td> </tr> </table>				X : particulièrement pertinent à lui seul	T : théorie ou principe à la base de l'invention	Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie	E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date	A : arrrière-plan technologique	D : cité dans la demande	O : divulgation non-écrite	L : cité pour d'autres raisons	P : document intercalaire	& : membre de la même famille, document correspondant
X : particulièrement pertinent à lui seul	T : théorie ou principe à la base de l'invention												
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie	E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date												
A : arrrière-plan technologique	D : cité dans la demande												
O : divulgation non-écrite	L : cité pour d'autres raisons												
P : document intercalaire	& : membre de la même famille, document correspondant												